

ELTE TTK Kémiai Kibernetika Laboratórium és Chinoin

Gyógyszerter

Farmakokinetikai modellek identifikálhatóságának egy szükséges

feltétele

Vajda Sándor és Deutsch Tibor

1. Bevezetés

A gyógyszeradagolást követő folyamatok vizsgálata általánosan a különböző kompartmentumos sémák felhasználásán alapul. A modell kompartmentumainak egy részében rendelkezünk mérési lehetőséggel, másokban nem. Tetszőleges matematikai modell funkciója ezen mérhető komponensek esetén a koncentrációk időbeli változásának leírása.

Adott funkció, különböző séma - tehát különböző struktura - mellett is elérhető. Valamely struktura összetettsége a szereplő elemi lépések - általában kémiai és transzportfolyamatok - számával jellemezhető. Ezzel a modell ismeretlen paramétereinek számát is megadjuk. A struktura túl egyszerű, ha a kívánt funkció a paraméterek értékének semmiféle választásával nem érhető el, viszont túl összetett, ha ezen paraméterek különböző értéke mellett is megvalósítható. Más szavakkal kifejezve, a túl összetett modell paraméterei a modell struktúrája és a mérési eredmények alapján egyértelműen nem határozhatók meg, tehát a modell nem identifikálható.

Rendszerint nehéz megállapítani, hogy egy modell túl egyszerű és ezért nem képes megfelelően leírni az adatokat, vagy az eltérés oka a mérésekben keresendő. A túl összetett modell esete azonban jól ismert, mivel leggyakrabban azt eredményezi, hogy a numerikus paraméterbecslési eljárás nem konvergál.

Célunk olyan kritérium, melynek segítségével még a mérések kivitelezése előtt - tehát csupán a struktúra ismeretében - eldönthető, hogy egyáltalán remélhetünk-e egyértelmű megoldást.

2. A paraméterbecslési feladat és a becslés egyértelműsége.

A modell az M_1, M_2, \dots, M_n megkülönböztethető komponenseket tartalmazza, azonban csak n az M_1, M_2, \dots, M_m komponensek koncentrációi mérhetőek a $T = [t_0, t_v]$ időintervallum diszkrét t_1, t_2, \dots, t_q pontjaiban. A méréseket mérési hiba terheli. A komponensek koncentrációinak n elemű vektora \underline{C} , ennek a mérhető komponensekhez tartozó részlete $\tilde{\underline{C}}$. A mérések eredményeképpen rendelkezésünkre áll az

$$\underline{Y} = [\tilde{\underline{C}}_1, \tilde{\underline{C}}_2, \dots, \tilde{\underline{C}}_q]^T$$

vektor.

Feltesszük, hogy a nem zérus kezdeti koncentrációjú komponensekből a folyamatok irányításának megfelelően valamennyi egyéb komponens elérhető. A sémának egyértelműen megfeleltethető valamely

$$\frac{d}{dt} \underline{C} = \underline{f}(\underline{k}, \underline{C}) \quad /1/$$

differentiálegyenletrendszer, ahol \underline{k} az ismeretlen sebességi állandók p elemű vektora. Legyen az egyenletrendszer megoldása a $\underline{C}(t_0) = \underline{C}_0$ kezdeti feltételek mellett az $\underline{f}(\underline{k}, t, \underline{C}_0)$ függvény, melynek a mérhető komponensekhez tartozó részlete $\tilde{\underline{f}}(\underline{k}, t, \underline{C}_0)$. A mérési pontoknak megfelelően bevezetjük az

$$\tilde{\underline{F}}(\underline{k}, \underline{C}_0) = [\tilde{\underline{f}}(\underline{k}, t_1, \underline{C}_0), \tilde{\underline{f}}(\underline{k}, t_2, \underline{C}_0), \dots, \tilde{\underline{f}}(\underline{k}, t_q, \underline{C}_0)]^T$$

jelölést. Legyen $\underline{k} \in K$, $\underline{C}_0 \in I$, ahol $K \subset \mathbb{R}^p$, $I \subset \mathbb{R}^n$ olyan nyílt halmazok, hogy minden $(\underline{k}, \underline{C}_0) \in K \times I$ párra az /1/ egyenletrendszer megoldása létezzék T -ben. ($K \times I$ a két halmaz Descartes-szorzatát jelöli.)

1. definíció: A $\hat{\underline{k}} \in K$ érték a paraméterbecslési feladat megoldása, ha

$$\left[\tilde{F}(\hat{k}, C_0) - Y \right]^T W \left[\tilde{F}(\hat{k}, C_0) - Y \right] = \min_{k \in K} \left[\tilde{F}(k, C_0) - Y \right]^T W \left[\tilde{F}(k, C_0) - Y \right]$$

ahol W valamely súlymátrix.

A kérdés ezen megoldás egyértelműsége, melyet a feladat nem lineáris volta miatt csak lokálisan vizsgálhatunk.

2. definíció: A \hat{k} megoldás izolált (vagy lokálisan egyértelmű), ha létezik \hat{k} -nak olyan $K_1 \subset K$ nyílt környezete, amelyben a feladatnak nincs \hat{k} -tól különböző megoldása.

Legyen $\tilde{J}(k, C_0)$ az $\tilde{F}(k, C_0)$ függvény k szerinti deriváltjainak mátrixa, a mátrix rangjának jelölése pedig $\rho[\tilde{J}(k, C_0)]$. A továbbiakban az állítások bizonyítás nélkül szerepelnek.

1. tétel: A paraméterbecslési feladat $\hat{k} \in K$ megoldása csak akkor lehet izolált, ha \hat{k} tetszőleges $K_1 \subset K$ nyílt környezetében van olyan k , amelyre $\rho[\tilde{J}(k, C_0)] = p$.

A feltétel csak szükséges és nem elégséges. Meg kell azonban jegyezni, hogy elégséges feltétel csak a mérések és a becsült paraméter-érték ismeretében volna kimondható. Egyelőre még ez a kritérium sem alkalmazható, mivel \hat{k} ismeretlen.

Valamely megoldás egyértelműségét a következő tényezők befolyásolják:

a.) az $\tilde{f}(k, t, C_0)$ megoldás alakja, így a kinetikai séma és a mérési lehetőségek,

b.) ugyancsak az $\tilde{f}(k, t, C_0)$ függvényen keresztül a kísérlet kezdeti koncentrációi,

c.) a t_1, t_2, \dots, t_q mérési pontok száma és elrendezése,

d.) a \hat{k} megoldás helye a K tartományon, amely az Y mérési eredményektől is függ.

A négy tényező közül csak az elsőre támaszkodunk, ha a következő kérdésre kívánunk választ kapni: tetszőleges mérésszám és mérési elrendezés mellett egyáltalán találhatók-e a T intervallumban t_1, t_2, \dots, t_q mérési pontok úgy, hogy $\varphi[\tilde{J}(k, C_0)] = p$ teljesüljön valamely $(k, C_0) \in K \times I$ -re? (Mérni természetesen csak a mérhető komponensek koncentrációit lehet.)

Megjegyezzük, hogy ha van q számú ilyen mérés, akkor közülük legfeljebb p számú is elegendő. Ezt felhasználjuk a következő definícióban.

3. definíció: A paraméterbecslési feladatot strukturálisan meghatározottnak nevezzük a $K \times I$ halmazon, ha adott T intervallumban felvehető t_1, t_2, \dots, t_q mérési pontok úgy, hogy $\varphi[\tilde{J}(k, C_0)] = p$ teljesüljön valamely $(k, C_0) \in K \times I$ -re.

Az 1. tétel alapján triviális a következő állítás:

2. tétel: A paraméterbecslési feladatnak csak akkor létezik $\hat{k} \in K$ izolált megoldása, ha a feladat strukturálisan meghatározott $K \times I$ -n.

Ebből következően, ha a paraméterbecslési feladat nem strukturálisan meghatározott, akkor elvileg lehetetlen a minta alapján valamennyi paraméter egyértelmű meghatározása. Másrészt, ha a $\varphi(k, C)$ függvény analitikus és $\varphi[\tilde{J}(K, C_0)] = p$ akár csak egyetlen pontra teljesül, akkor teljesül csaknem minden $(k, C_0) \in K \times I$ -re. A "csaknem mindenütt" a következőt jelenti: legyen például $K \times I \subset \mathbb{R}^3$. Ebben az esetben azon pontok, ahol a mátrix rangja kisebb, mint p , legfeljebb egy $K \times I$ -ben lévő felületen lehetnek.

3. A strukturális meghatározottság vizsgálata

A strukturális meghatározottság vizsgálatára általános - tehát magasabb rendű folyamatokra is alkalmazható - algoritmust készítettünk. Itt csak az eljárás alapelvének ismertetése lehetséges. Legyen $\tilde{H}(K, t, C_0)$ az $\tilde{f}(K, t, C_0)$ függvény k szerinti deriváltjainak mátrixa. Bizonyítható,

$\rho[\tilde{J}(\underline{k}, \underline{C}_0)] = p$ akkor és csak akkor állhat fenn, ha a $\tilde{H}(\underline{k}, t, \underline{C}_0)$ mátrix oszlopai lineárisan függetlenek a T intervallumban. Mivel függvények lineáris függetlenségének vizsgálata egy, a Wronszkij-determinánshoz hasonló determináns értékének meghatározására vezet, végül egy mátrix rangját kell számitanunk, amely a következő alakú:

$$\tilde{Q} = \tilde{Z}_1 \tilde{Z}_2 \dots \tilde{Z}_p, \text{ ahol}$$

$$\tilde{Z}_i(\underline{k}, \underline{C}_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial K_1} \frac{d^{(i)}}{dt^{(i)}} \tilde{\varphi}_1 & \dots & \frac{\partial}{\partial K_1} \frac{d^{(i)}}{dt^{(i)}} \tilde{\varphi}_m \\ \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial}{\partial K_p} \frac{d^{(i)}}{dt^{(i)}} \tilde{\varphi}_1 & \dots & \frac{\partial}{\partial K_p} \frac{d^{(i)}}{dt^{(i)}} \tilde{\varphi}_m \end{pmatrix}$$

A mátrix p sorból és m oszlopból áll. Számítása a $\tilde{H}(\underline{k}, t, \underline{C}_0) = \underline{0}$ feltétel mellett történik, tehát a koncentrációkat a deriválásnál a paraméterektől formálisan függetlennek tekintjük.

3. tétel: A paraméterbecslési feladat akkor és csak akkor strukturálisan meghatározott, ha $\rho[\tilde{Q}(\underline{k}, \underline{C}_0)] = p$ csaknem minden $(\underline{k}, \underline{C}_0) \in K \times I$ -re.

Legyen $(\underline{k}, \underline{C}_0) \in K \times I$ valamely véletlen választott pont. Ha a rang itt p, akkor a paraméterbecslési feladat strukturálisan meghatározott, ellenkező esetben egy valószínűséggel nem meghatározott.

Az eljárás számítógépes algoritmus rendkívül egyszerű, farmakokinetikai modellek esetén azonban alkalmazására nem lesz szükség. Ezen modellek jelentős része csak első és nulladrendű elemi lépéseket tartalmaz, erre az esetre pedig a vázolt algoritmus egyszerű gráfbejárási feladattá alakul. A strukturális meghatározottság minden számítás nélkül, egyszerűen a kinetikai sémából leolvasható.

A komponenseket csúcspontoknak, a reakciókat és transzport-folyamatokat éleknek tekintve, a séma tulajdonképpen egy, a kinetikai rendszernek megfelelően irányított gráf. A gráfot járjuk be a következő szabályok alapján:

1. Kiindulás csak mérhető koncentrációjú komponensből történhet.

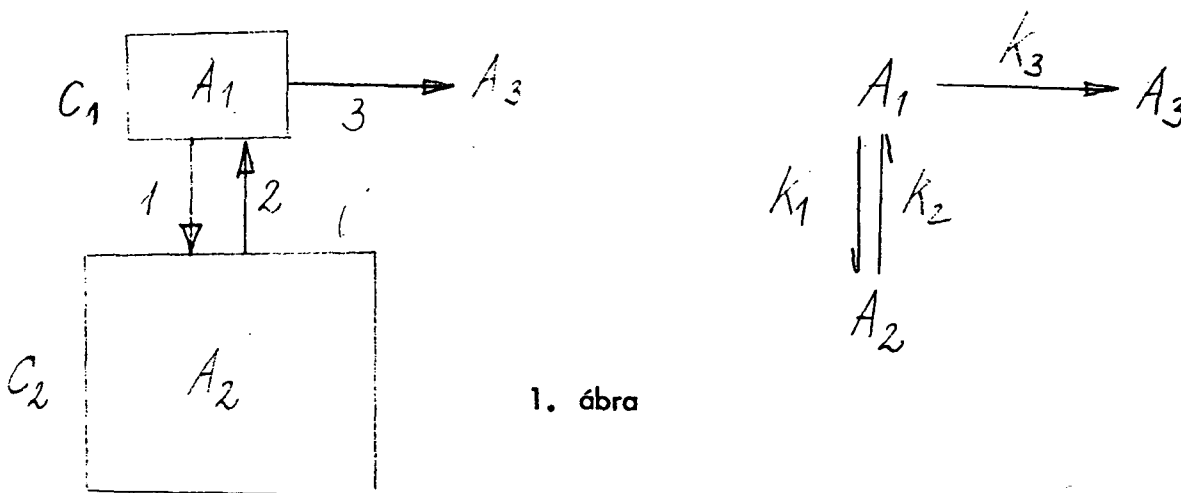
2. Haladni csak elsőrendű reakciónak megfelelően lehet, a reakció irányával ellentétesen lehet.

A paraméterbecslési feladat akkor és csak akkor strukturálisan meghatározott, ha a bejárt csúcspontokból kiinduló egy-egy első és egy-egy nulladrendű éltől eltekintve a gráf valamennyi éle bejárható.

A többé-kevésbé ismert egyszerű szabály alkalmazását néhány feladaton szemléltetjük. Ismét megjegyezzük, hogy a feltétel nem elégséges, csak annyit mond, hogy a $K \times I$ halmaz csaknem minden (k, C_0) pontjára a becslés elvileg nem lehetetlen a t_1, t_2, \dots, t_q mérési pontok megfelelő választása mellett. A kezdeti értékek és a mérési elrendezés alkalmas választása már a kísérlettervezés feladatkörébe tartozik. Ugyanakkor a megfelelő választás sem szavatolja a becslés egyértelműségét, mivel az a mérési hibáktól és a paraméterek ismeretlen valódi értékétől is függ.

4. Feladatok

1. feladat: A legegyszerűbb kétkompartmentumos modell szerepel az 1. ábrán.



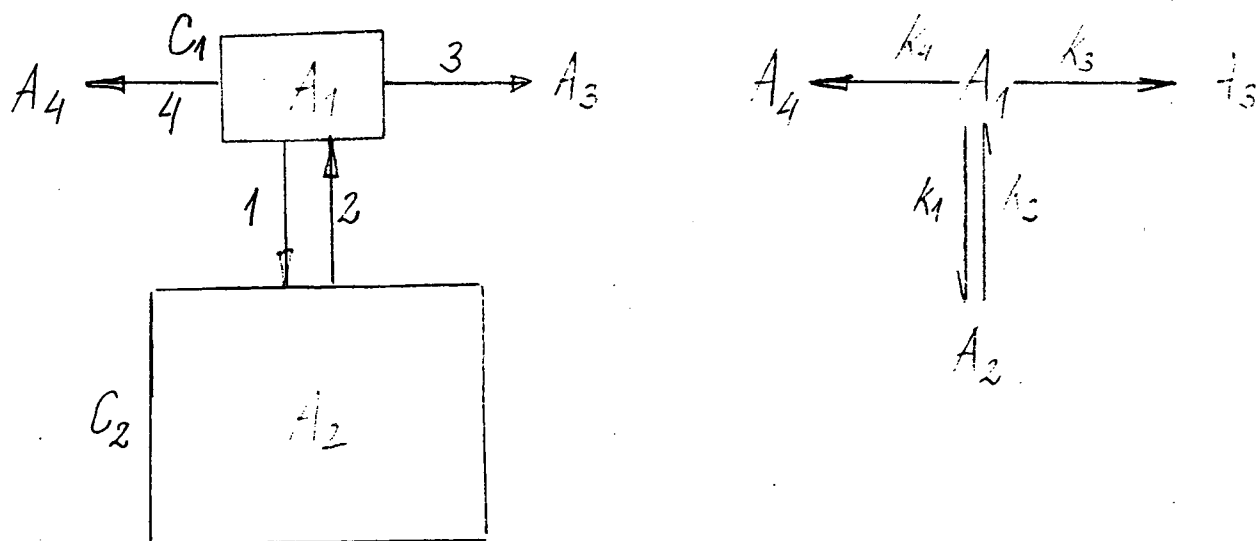
1. ábra

A C_1 az ugynevezett központi kompartmentum, melynek ugyan nem tulajdonítunk határozott jelentést, de számos gyógyszer esetén az érrendszernek feleltethető meg. Ennél fontosabb, hogy a bejuttatott gyógyszer a kompartmentumban néhány perc alatt elterjed. A C_2 perifériális kompartmentum a szöveteket és általában azokat a szerveket jelképezi, amelyekbe a gyógyszer lassabban jut el. Legyen k_1 és k_2 a kompartmentumok közötti transzport sebességi állandója, k_3 az eliminálódásé, a folyamat pedig mindhárom esetben elsőrendű.

A vázolt séma esetén jól ismert, hogy akár a vérben az A_1 koncentráció, akár a vizeletben az A_3 koncentráció mérése után mindhárom paraméter értéke egyértelműen meghatározható. A gráf bejárása is igazolja, hogy a feladat mindkét esetben strukturálisan meghatározott.

Nem strukturálisan meghatározott - tehát elvileg nem megoldható - a feladat viszont abban az esetben, ha a 3. lépés nullarendű és csak az A_3 koncentrációt mérjük.

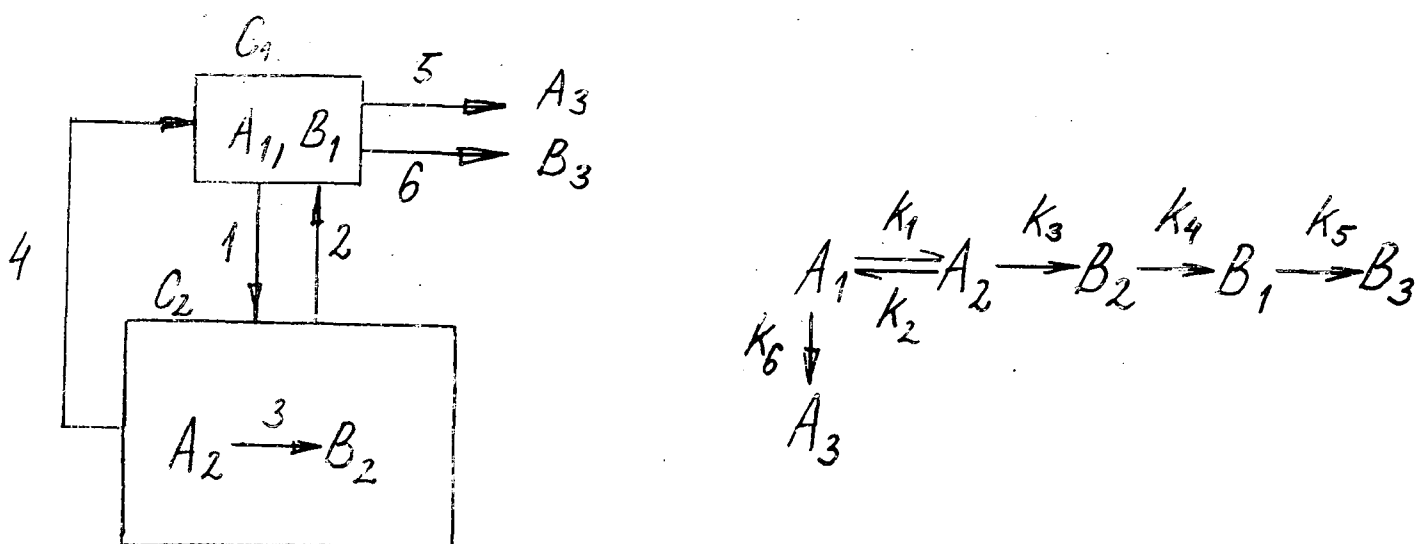
2. feladat: Az 1. feladatban szereplő modellt egészítsük ki egy 4. lépéssel, amely a központi kompartmentumban a hatóanyag mennyiségét például metabolittá történő átalakulás során csökkenti. (2. ábra). Legyen minden elemi lépés elsőrendű. Ekkor A_3 méréseivel a feladat strukturálisan meghatározott, A_1 mérése esetén azonban nem.



2. ábra

Ez természetes következtetés, mivel csak k_3 és k_4 összege szerepel a modellben. Strukturálisan meghatározottá válik⁴ azonban a feladat a vérben történő mérésakor is, ha a 4. lépés nulladrendű.

3. feladat: A 3. ábrán ismét a kétkompartimentos modell szerepel, azonban a perifériális kompartmentumban egy metabolit képződését is figyelembe vettük.



3. ábra

Az elemi lépések jelentése rendre a következő:

1. transzport a perifériális kompartmentumba,
2. ellenkező irányú transzport,
3. a hatóanyag metabolizmusa,
4. a képződött metabolit transzportja a központi kompartmentumba,
5. a hatóanyag eliminálódása,
6. a metabolit eliminálódása.

Valamennyi elemi lépés elsőrendű. Hol és mit kell mérnünk, hogy a sebességi állandók értéke egyértelműen meghatározható legyen?

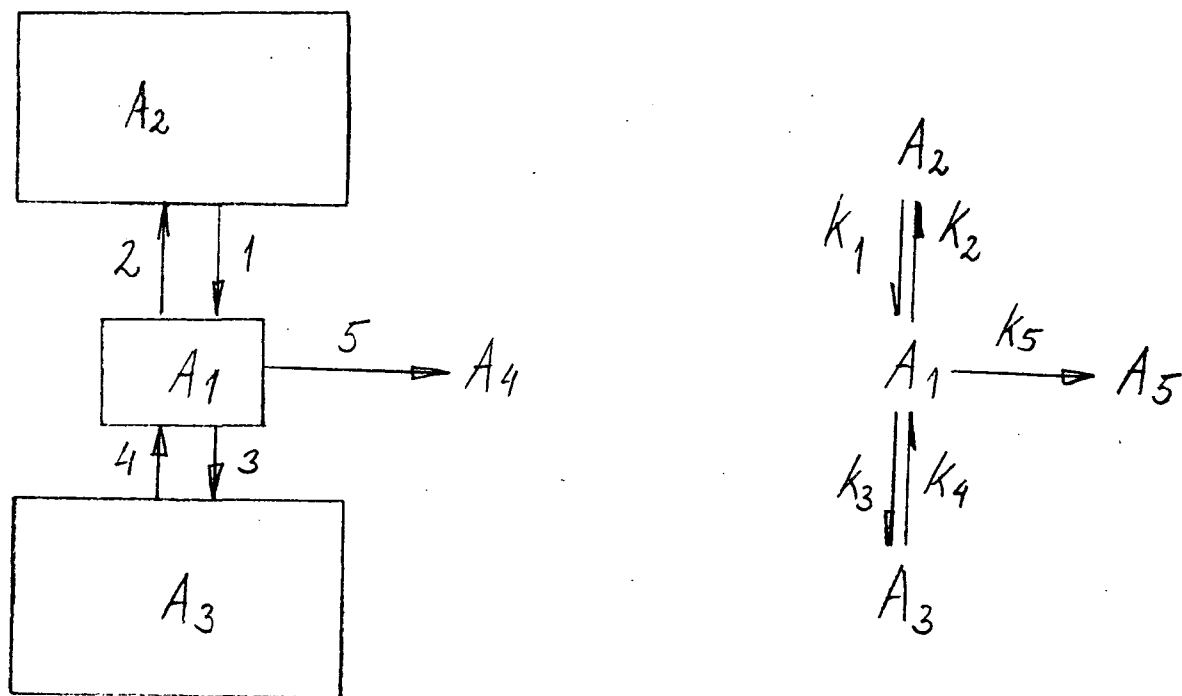
Tegyük fel először, hogy mérési lehetőség csak a vizeletben van. Azonnal belátható, hogy A_3 mérése nem elegendő, B_3 mérése azonban igen. A feladat nagyobb mérete miatt azonnal ki kell hangsúlyoznunk, hogy ez csak elvi lehetőséget jelent. A lineáris differenciálegyenletrendszer megoldásai exponenciális függvények, egy konstans tag kombinációjaként állnak elő és ezeket a paraméterbecslési eljárás során szét kell választani. A szétválasztás lehetősége függ a mérések számától és pontosságától, valamint a kitevők viszonylagos értékétől. A tapasztalatok szerint a farmakokinetika jelenlegi mérési lehetőségei mellett kettőnél több exponenciális függvény kombinációját szétválasztani csak nagyon pontatlanul lehet. A B_3 megoldásfüggvény pedig öt exponenciális és egy konstans tagot tartalmaz, így a megoldás - ha nem is elvileg, de gyakorlatilag - lehetetlen. Ha A_3 -t is mérem, akkor ebben csak k_1, k_2, k_3 és k_6 szerepel, a megoldásfüggvény három exponenciális és egy konstans tagból áll, tehát szintén összetett. A_1 és A_3 alapján k_6 , B_1 és B_3 alapján k_5 függetlenül is meghatározható, így a k_1, k_2, k_3 paraméterek is jobban becsülhetők, mivel ez csak két exponenciális tagot jelent. Ha ezeket most ismertnek tekintjük, akkor B_1 már elegendő k_4 meghatározásához.

A paraméterek becslése természetesen egyetlen számítás során, együttesen történik, csak a gyakorlati becsülhetőség vizsgálatához alkalmazzuk a felbontási eljárást. Az okoskodás tulajdonképpen a szétválasztható részgráfok strukturális meghatározottságának vizsgálatát jelenti.

Ha a modellben nulladrendű lépések is szerepelnek, ismét a teljes séma meghatározottságát vizsgáljuk először. Legyen például az 5. lépés nulladrendű. Ekkor B_3 mérésével csak k_5 értéke határozható meg és B_1 mérése nélkül a megoldás elvileg is lehetetlen.

Tekintsük most a 3. lépést, a metabolit képződését nulladrendűnek!! Az elvi becsülhetőséghez A_3 vagy A_1 mérése is szükséges, mindhárom komponens mérésével pedig a gyakorlati megoldás is valószínű.

4. feladat: Tegyük fel, hogy az erősen különböző transzportsebességek miatt két perifériális kompartmentumot kell feltételeznünk, és így háromkompartmentumos modellhez jutunk (4. ábra). A feladat



4. ábra

akár A_1 , akár A_4 mérésével strukturálisan meghatározott. Mindkettőt mérve k_5 ugyan külön meghatározható, de így is további két exponenciális függvényt és egy konstans tagot kell szétválasztanunk. Minden további perifériális kompartmentum egy exponenciális taggal járul hozzá az A_1 vagy A_4 megoldásfüggvényhez, a strukturális meghatározottságot ugyanakkor nem befolyásolja. Mivel a mérési lehetőség csak a vérben és a vizeletben van, így a legösszetettebb modell, ahol a paraméterbecslési feladat gyakorlati megoldására némi reményünk lehet, legfeljebb háromkompartmentumos, de ez is erősen függ a mérés pontosságától.

5. Összefoglalás

A farmakokinetikai modelleknek megfeleltetett kinetikai differenciálegyenletrendszer leggyakrabban lineáris. Ebben az esetben az elvi megoldhatóság egy szükséges feltételének, a strukturális meghatározottságnak a vizsgálata rendkívül egyszerű. A vizsgálat eredményeképpen kimondható, hogy néhány természetes mérési szabály betartása esetén a paraméterek egyértelmű becslése elvileg nem lehetetlen. A szabály lényege a következő: feltétlenül szükséges a láncvégi vagy azt közvetlenül megelőző komponens koncentrációjának mérése. A láncban nulladrendű elemi lépés nem lehet, ha van, úgy a kinetikai séma két részre bontható.

Az elhangzott állítások tulajdonképpen triviálisak. A strukturális meghatározottság definíciójában azonban pontosan meghatározzuk, hogy mit jelent, ha a kinetikai gráf az adott módon bejárható. A kidolgozott általános algoritmus a tapasztalati uton is belátható szabály formális bizonyításul szolgál.

Az egyértelmű becslés elvi és gyakorlati lehetősége között azonban eltérés, sőt kifejezett ellentmondás van. Ha egy komponens mérése esetén a feladat strukturálisan meghatározott, ez azt jelenti, hogy a megfelelő megoldásfüggvényben valamennyi sebességi állandó szerepel, tehát általában nagyszámu exponenciális függvény kombinációja. Míg a kémiai reakciókinetikában a kísérlet reprodukálhatósága, a kísérlettervezés lehetősége és a lényegesen nagyobb mérési pontosság következtében az elvi lehetőség leggyakrabban gyakorlati lehetőséggel is párosul, addig a farmakokinetika identifikációs feladataiban a kettő élesen szétválik.

A gyakorlati lehetőségeket szem előtt tartva - tehát annak figyelembe vételével, hogy általában csak két exponenciális tag választható szét - a mért komponenseket úgy kell kijelölnünk, hogy a kinetikai gráf a paraméterbecslés szempontjából független részgráfokra felbontható legyen. Valamennyi részgráfnak strukturálisan meghatározottnak kell lennie, ugyanakkor a benne szereplő mért koncentrációjú komponenshez tartozó megoldásfüggvény lehetőleg legfeljebb két exponenciális tagot tartalmazzon. Az exponenciális tagok száma a kinetikai sémából ugyancsak leolvasható, mivel minden elemi lépés vagy ellentétes irányítású lépés-pár egy taggal járul a megoldásfüggvényhez.

Ha a mérhető komponensek ilyen megválasztására nincs mód, a feladat gyakorlati megoldására kevés reményünk lehet, annak ellenére, hogy a paraméterek egyértelmű becslése elvileg nem lehetetlen.

Irodalom.

1. Chen, C, SIAM J. Appl. Math. 5. 1272. 1967.